

## ORIGINE E SVILUPPO DELLA CHEMIOTERAPIA ANTIBLASTICA

PIETRO MASULLO

**Introduzione -**

E' convinzione comune che il linguaggio utilizzato in riferimento alla malattia neoplastica, come anche per altre gravi patologie, si avvale correntemente di una terminologia bellica: dichiarazioni di guerra al cancro, lotta ai tumori, armi contro la malattia, successi, vittorie, sconfitte... Ed è sicuramente una fortuita coincidenza che una delle "armi" più efficaci negli ultimi sessanta anni, la chemioterapia, abbia nella sua origine e nella sua storia due conflitti mondiali: 14-18 e 39-45. Infatti, il primo chemioterapico sintetizzato per la cura del cancro deriva da un prodotto bellico utilizzato nel primo conflitto mondiale ed ha un riferimento preciso e per certi aspetti determinante anche alla guerra 1939-40. La chemioterapia è un trattamento medico che consiste nella somministrazione di farmaci citotossici o antiblastici allo scopo di distruggere le cellule tumorali e impedirne la crescita e la diffusione ma che purtroppo non hanno una attività esclusiva sulle cellule tumorali e possono agire anche sulle cellule sane dell'organismo e soprattutto su quelle in fase di attiva proliferazione caratterizzate quindi da una elevata capacità di moltiplicazione: alcuni tipi di cellule sono più sensibili alla chemioterapia, come ad es. quelli del midollo osseo, delle mucose, della cute e follicoli piliferi. Le cellule sane sono comunque in grado di riparare il danno indotto dai chemioterapici e di controllare i loro effetti collaterali che sono solitamente di carattere temporaneo. Le probabilità di successo di una chemioterapia saranno tanto maggiori quanto maggiori sono le differenze biologiche tra le cellule tumorali bersaglio e le cellule sane dell'organismo. La chemioterapia antibatterica ha quindi una efficacia terapeutica molto elevata mentre quella antitumorale, essendo minime le differenze tra cellule sane e cellule malate, non potrà eliminare tutte le cellule cancerose senza produrre effetti collaterali anche gravi. Pertanto lo sviluppo di agenti citostatici in grado di bloccare selettivamente processi biochimici e biomolecolari del ciclo cellulare caratteristici soltanto delle cellule tumorali rappresenta la vera sfida nella terapia medica dei tumori con la scoperta di una serie di farmaci davvero selettivi in grado di colpire soltanto le cellule tumorali. A questo si aggiunge anche la strategia adottata negli ultimi cinquanta anni ed ancora oggi praticata basata sull'uso di più farmaci in sequenza (polichemioterapia) anche perché l'effetto della associazione è di solito superiore alla somma degli effetti dei singoli farmaci citostatici o biologici utilizzati in monoterapia. Questa modalità terapeutica consente di ottenere risultati migliori con dosaggi più bassi e quindi con una minore tossicità di organo.

**Gli inizi -**

Per secoli la terapia medica dei tumori si era avvalsa di trattamenti empirici e del tutto inefficaci: applicazioni di sostanze caustiche (a base di arsenico), soluzioni di cloruro di zinco, iniezioni locali di blu di metilene e di anilina, di sostanze tossiche come la cancroina.

Il termine chemioterapia è stato coniato nel 1907 da P. Ehrlich (1854-1915), immunologo svizzero, per intendere "una terapia con sostanze chimiche" da poter utilizzare come antiparassitario nella cura delle

malattie infettive in virtù del principio allora codificato che “*corpora non agunt nisi fixata*.” In realtà Ehrlich aveva intuito e sviluppato un concetto di grande importanza scientifica: i tessuti viventi hanno attività selettiva per vari composti chimici e di conseguenza i processi biologici sono governati dall'affinità chimica che risulta correlata alla presenza di recettori cellulari cui debbono fissarsi le sostanze terapeutiche per poter esplicare la loro funzione e che è possibile modificare la struttura chimica di un farmaco per ottenere analoghi più efficaci e meno tossici ed effettuare una terapia (chemioterapia) il più possibile specifica: è l'idea e l'auspicio del *magic bullet*. In realtà Ehrlich aveva intuito che la selettività chimica di alcune sostanze nei confronti dei germi patogeni causali di alcune malattie poteva essere sfruttata per danneggiarli o distruggerli. Questa intuizione, nonostante alla prova dei fatti si fosse rivelata illusoria, venne ripresa negli anni 30 per la cura dei tumori. Il primo vero successo nella ricerca di una chemioterapia antibatterica risale al 1910 quando proprio Paul Ehrlich, Premio Nobel per la medicina nel 1908, dopo aver sperimentato 605 composti trovò, in collaborazione con il chimico giapponese Sahachiro Hata (1873-1938) e con il supporto della grande industria chimico-farmaceutica tedesca, il composto 606 o Salvarsan, un arsenobenzene che si rivelò attivo ed efficace, anche se tossico, sul *Treponema pallidum*, agente causale della sifilide (1), una delle malattie più diffuse e letali dell'epoca. Il composto venne messo in commercio ma si rivelò più tossico che efficace e venne ben presto abbandonato. Va anche ricordato che Ehrlich fu il primo a sostenere e a dimostrare che gli effetti farmacologici sull'animale di laboratorio nella ricerca sperimentale potevano essere riprodotti in maniera analoga sull'uomo in fase clinica.



Paul Ehrlich

Premio Nobel per la Medicina 1908

Successivamente il termine ha acquistato un significato molto più ampio passando ad indicare in un primo tempo la terapia con sulfamidici ad opera di Gerhard Domagk (1895-1964), medico e biochimico tedesco, successivamente con antibiotici ed infine con farmaci antitumorali fino a diventare, con l'uso corrente, un sinonimo di terapia antiblastica.

Il primo composto ad essere utilizzato come farmaco antitumorale è stato un agente alchilante, la mostarda azotata, derivato da un gas tossico utilizzato nel corso della Grande Guerra dall'esercito tedesco nel luglio del 1917 contro città di Ypres nelle Fiandre e per questo denominato successivamente iprite, sostanza tossica dotata di capacità vescicanti a carico di cute, mucose, occhi e apparato respiratorio e della quale successivamente si riconobbero anche gli effetti tossici sistemici consistenti in leucopenia, aplasia midollare, ulcerazione del tratto gastro-enterico, descritti dalla coppia di coniugi patologi americani

Edward ed Elen Krumbhaar (1882-1966) nel 1919 e, pubblicati su una rivista medica non particolarmente diffusa, passarono purtroppo inosservati .



Edward Krumbhaar

Il primo ricercatore a studiare gli effetti tossici dell'iprite

L'iprite è un solfuro di dicloroetilene sintetizzato per la prima volta nel 1862 dal chimico francese C. M. Depretz (1791-1863) e per le impurità contenute assume colore nerastro o bruno-giallastro, ha un caratteristico odore agliaceo che ricorda la senape e per tale motivo venne chiamato dagli Inglesi mustard gas. Il bombardamento tedesco con granate contenenti la sostanza furono talmente devastanti che nel corso delle tre settimane successive si contarono 14278 decessi. Gli effetti presentavano la caratteristica di non essere immediati ma di manifestarsi dopo alcune ore con dolore ed eritema intenso delle parti colpite seguiti da edema e necrosi dei tessuti; la morte sopravveniva per compromissione dell'apparato respiratorio. In realtà i cosiddetti "aggressivi chimici" sono state una novità tecnologica sorta nel corso della Prima guerra mondiale e successivamente utilizzati varie volte nel corso di evento bellici. Probabilmente la felice intuizione di Ehrlich non si sarebbe mai sviluppata se non avesse avuto a disposizione l'enorme disponibilità di sostanze chimiche seguita all'espandersi della grande industria tedesca che inizia a sintetizzare prodotti sia per uso bellico sia per uso sanitario.

Danni dermatologici	Danni oculari	Danni alle vie respiratorie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• prurito</li> <li>• bruciore</li> <li>• desquamazione</li> <li>• ipo e iperpigmentazione</li> <li>• eritema</li> <li>• angiomi</li> <li>• atrofia</li> <li>• cicatrici</li> <li>• ipertrofia</li> <li>• formazione di ulcere e vesciche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cheratite</li> <li>• fotofobia</li> <li>• lacrimazione persistente da corpo estraneo</li> <li>• assottigliamento cornea</li> <li>• cornea ulcerata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diminuzione funzione polmonare</li> <li>• bronchite</li> <li>• bronchiolite</li> <li>• bronchioectasie</li> <li>• stenosi della trachea</li> <li>• enfisema</li> <li>• fibrosi polmonare</li> <li>• infezioni polmonari</li> <li>• tubercolosi</li> <li>• cangerogenicità</li> </ul>

TAB. 1 - Effetti tossici causati dalle mostarde

Fin dal 1919 apparve evidente che nei casi di intossicazione si verificavano quadri di aplasia midollare , dissoluzione del tessuto linfatico, ulcerazioni gastro-intestinali anche se la prima osservazione sul drammatico effetto leucopenico dell'iprite sarebbe stata fatta nel 1917 da un medico militare americano , tenuta segreta per il vincolo militare e oggetto di studi e ricerche a scopo bellico nel periodo intercorrente la I e II guerra mondiale nei laboratori inglesi e americani. Venne utilizzata per la prima volta come antitumorale nel 1931 per iniezione diretta in un tumore umano ad opera di H.G. Bagg e F.E. Adair (2); a causa della sua tossicità elevata e della scarsa solubilità in acqua fu abbandonata e sostituita con un derivato dell'azoto con il gruppo funzionale bis-2- chloroethyl amino. Venne però evidenziato che l'effetto citostatico sui globuli bianchi , ossia la depressione dell'attività proliferativa delle cellule staminali del midollo osseo , poteva esplicarsi anche a carico delle altre cellule in attiva proliferazione quali le cellule tumorali. Gli studi menzionati, dichiarati affrettatamente inconcludenti, non ebbero seguito. Nell'intervallo fra i due conflitti mondiali l'attenzione dei comandi militari si indirizzò alla mostarda azotata, sostanza che danneggiava linfoghiandole e midollo osseo , nota chimicamente come tris-(2-cloroetil)ammina. Nel 1942 venne firmato un contratto tra l'Università di Yale e l'Office of Scientific Research and Development allo scopo di approfondire lo studio sugli effetti delle armi chimiche , tra cui la mostarda azotata, con l'obiettivo di sintetizzare un valido antidoto. Le ricerche vennero condotte da due scienziati destinati ad avere un ruolo fondamentale nella terapia farmacologica dei tumori: Alfred Gilman (1908-1984) e Louis Goodman (1906-2000) della Pharmacology Section della Medical Division dell'Edgewood Arsenal nel Maryland i quali, pur non trovando l'antidoto per il quale erano stati incaricati, intuirono la potenzialità enorme che le sostanze citolitiche potevano avere nella cura dei tumori: è l'inizio della chemioterapia. Il 2 maggio del 1942 per la prima volta un paziente affetto da linfosarcoma venne trattato con una mostarda azotata, la mecloretamina, somministrata da un chirurgo toracico Gustav Lindskog , con la regressione significativa della massa tumorale che comprimeva la trachea e minacciava di soffocare l'ammalato.



Alfred Gilman

Ha inaugurato l'era della chemioterapia

Nei giorni successivi alla somministrazione comparve una grave leucopenia per altro attesa ma via via che il midollo osseo recuperava ricresceva il tumore ed aumentava la delusione dei ricercatori che si tramutò in una forma di frustrazione allorché si notò che una ulteriore somministrazione del composto si rivelava inefficace. Pertanto, già dal primo utilizzo clinico del farmaco antiblastico apparvero evidenti le caratteristiche fondamentali della chemioterapia che ne segneranno la storia e ne indicheranno i vantaggi ed i limiti: attività, tossicità, resistenza. La mecloretamina aveva comunque subito una affascinante conversione: da arma bellica a farmaco antitumorale, da agente sintetizzato per indurre morte e distruzione a sostanza che ridà vita e speranza. Pertanto gli studi sui chemioterapici antiblastici comunque continuarono e ricevettero un enorme impulso a seguito di un evento bellico occorso nel II conflitto mondiale: il bombardamento ad opera dell'aviazione tedesca della flotta alleata ancorata in porto. Il 2 dicembre del 1943 aerei tedeschi bombardarono le navi alleate ormeggiate nel porto di Bari.



*2 Dicembre 1943, affondamento della John Harvey nel porto di Bari, le conseguenze sulla popolazione portano nuovi sviluppi nella lotta contro i tumori.*

Vennero colpite 17 navi e fra le diverse affondate vi era un Liberty il cargo " John E. Harvey" con un carico di 2000 bombe da 50 Kg. contenenti iprite (3). A causa della nube di gas tossico che si sprigionò e si sparse

sul porto e la città si contarono circa 1000 morti tra i soldati e altrettanto fra la popolazione civile mentre gli intossicati furono molto di più e le conseguenze del disastro continuarono a manifestarsi per molti anni successivi (4,5). Dopo circa nove giorni dall'incidente si registrò il decesso di altri 59 militari e giunse sul posto il Tenente Colonnello Steward Alexander del corpo militare dell'esercito americano grande esperto di guerra chimica e membro dello staff del Generale Eisenhower che relazionò affermando con certezza che si trattava di avvelenamento da gas mostarda confermando 617 decessi tra le truppe terrestri e della marina mercantile indicando nel 14% il tasso di mortalità di tre volte superiore a quello registrato nel bombardamento analogo occorso nella I guerra mondiale. Alexander conservò molti campioni di tessuto delle vittime intossicate dalla mostarda e le sottopose a autopsia e i risultati si dimostrarono molto utili nello sviluppo della prima sostanza chemioterapica: la mecloretamina HN2 prototipo e capostipite degli alchilanti. Gli studi vennero tenuti nascosti a causa del segreto militare e resi noti soltanto nel 1946 in uno studio di Goodman e Gilman che costituisce l'atto iniziale di inizio della terapia antitumorale (6,7):

*“The biological actions and therapeutic application of clorethylamines and sulfides”*

In questo studio venne dimostrata l'affinità chimica delle mostarde azotate con alcune molecole del DNA atte a impedire la riproduzione della cellula e quindi la proliferazione neoplastica e di conseguenza venne evidenziata la possibilità di un uso terapeutico di queste sostanze. A partire dagli anni 40 la disponibilità di informazioni biochimiche accurate, relative ai meccanismi di replicazione neoplastica, consente l'impiego di composti chimici ad uso farmacologico che si rivelano in grado di inficiare il corretto funzionamento metabolico delle cellule tumorali. Scrivono al riguardo Cosmacini e Sironi nel volume “Il male del secolo” del 2002: “una autentica rivoluzione farmacologica trasformerà nel giro di pochi decenni le fabbriche di coloranti chimici in industrie impegnate nella ricerca e nella fabbricazione di farmaci di sintesi.”: verrà tolto il segreto militare negli USA sui risultati di importanti studi su alcune sostanze ad attività terapeutica che erano stati iniziati a scopo bellico: un esempio eclatante è rappresentato dalle prime sperimentazioni sulla penicillina tenute rigorosamente segrete dal potere militare che le finanziava.

### **Sviluppi successivi -**

Vennero in seguito sperimentati numerosi composti dotati della caratteristica di essere degli alchilanti come la mostarda azotata e utilizzati in ambito clinico trasformando una sostanza concepita a uso bellico in un farmaco utile nella terapia del cancro impiegando farmaci affini ad alcune porzioni del DNA cellulare che ne risultano inibite e perciò impossibilitate alla riproduzione contrastando la crescita della neoplasia. Alle mostarde azotate si affiancheranno altri agenti alchilanti in grado di indurre la formazione di legami crociati con il DNA impedendone la replicazione e la trascrizione agendo soprattutto sulle cellule in fase di proliferazione ed in particolare in quelle in fase G1 tardiva o S che sono le più suscettibili agli effetti degli alchilanti. Tutti gli agenti alchilanti provocano mielodepressione e causano disturbi gastroenterici, inibiscono la gametogenesi e comportano un aumentato rischio di leucemia non linfoblastica. Schematicamente gli alchilanti si suddividono in:

- Derivati dalla mostarda azotata
- Nitrosuree
- Arizidine
- Mitomicina C
- Tetrachine

- Derivati del platino

I derivati dalla mostarda azotata sono rappresentati da:

- Mecloretamina
- Ciclofosfamide
- Ifosfamide
- Melfalan
- Clorambucile
- Busulfan

L'attività biologica delle mostarde azotate si basa sulla presenza del gruppo bis-2-cloroetile. La mecloretamina, composto base, è poco selettiva, poco stabile e molto tossica. I nuovi composti sono più stabili e selettivi, sono stati associati a aminoacidi (melfalan), gruppi fenolici sostituiti (Clorambucile), gruppi fosfamidici ciclici (Ciclofosfamide, Ifosfamide)

Gli alchilanti interagendo direttamente con il DNA esplicano la loro azione indipendentemente dal tempo di esposizione delle cellule ma in relazione al livello di concentrazione della sostanza e quindi è preferibile la somministrazione e.v. rapida del farmaco. Invece le sostanze che interagiscono con la via biosintetica dei precursori del DNA e RNA (es. antimetaboliti) producono l'effetto terapeutico in relazione al tempo di esposizione perché più quest'ultimo aumenta, maggiore sarà il numero di cellule che entrano nella fase del ciclo cellulare in cui la via metabolica, bloccata dal farmaco, è essenziale per la vita della cellula e pertanto vanno somministrate in infusione continua.

Gli agenti alchilanti sono sostanze chimiche in grado di inserire, in condizioni fisiologiche, gruppi alchilici nella struttura del DNA e RNA e proteine. L'alchilazione del DNA è una reazione citotossica fondamentale per la morte cellulare e gli agenti alchilanti non distinguono fra cellule in ciclo e quiescenti ma risultano maggiormente tossici per le cellule in rapida proliferazione. La ciclofosfamide è l'alchilante maggiormente usato, è un profarmaco e quindi come tale è inattivo e deve essere attivato dagli enzimi microsomiali epatici (a livello del citocromo P-450) nel metabolita intermedio aldofosfamide che a sua volta viene scisso in fosforamide azotata (citotossica) che interagisce con il DNA e l'acroleina che si ritrova nelle urine e può indurre una cistite emorragica. Pertanto la capacità degli agenti alchilanti di interferire con l'integrità e le funzioni del DNA e di indurre morte cellulare nei tessuti in rapida proliferazione costituisce la base della loro attività terapeutica e tossica. La letalità della alchilazione del DNA dipende dal riconoscimento dell'addotto, dalla generazione di rotture delle catene di DNA da parte degli enzimi riparativi e dalla integrità della risposta apoptotica. Nella funzione di checkpoint (controllo del danno al DNA) gioca un ruolo importante la p53: le cellule tumorali con p53 mutata non vanno incontro ad apoptosi e mostrano resistenza agli agenti alchilanti. Quest'ultima può essere dovuta a:

- Ridotta permeabilità
- Aumentata concentrazione intracellulare di agenti detossificanti (es.: glutazione)
- Aumentata attività dei sistemi di riparazione DNA
- Perdita della capacità di riconoscimento degli addotti e difetti del checkpoint
- Compromissione delle vie apoptotiche

Gli studi, le ricerche e le sperimentazioni sulle terapie farmacologiche antitumorali si moltiplicarono alla fine della guerra e si ottennero i primi importanti risultati in alcune forme di leucemia e nel linfoma di Hodgkin.

Un secondo punto di attacco alle cellule cancerose che costituisce un altro passo avanti nella strategia chemioterapica venne effettuato alla fine degli anni 40 con lo studio del ruolo dell'acido folico nel metabolismo cellulare che condurrà allo sviluppo di farmaci antimetaboliti per attaccare le molecole indispensabili alla crescita delle cellule neoplastiche. Nel 1947 Sidney Farber (1905-1973) dimostra l'efficacia antitumorale dell'aminopterin, un antifolato ottenendo a Boston la prima remissione completa farmacodotta di una forma di leucemia acuta in un bambino (8).



Sidney Farber

L'aminopterin è stato il primo analogo dell'acido folico utilizzato con successo in oncologia e successivamente vennero sintetizzati altri composti con pari efficacia ma ridotta tossicità: di questi largo uso ha avuto il methotrexate, derivato metilato della aminopterin che si è affermato come uno degli antitumorali più importanti utilizzati in chemioterapia. Il methotrexate è un analogo dell'ac. folico che inibisce la diidrofolato reduttasi, enzima che catalizza la conversione del diidrofolato a tetraidrofolato la cui deplezione inibisce la sintesi di Dna e purine. Induce inibizione della proliferazione soprattutto in cellule caratterizzate da elevato turnover principalmente durante la fase S del ciclo cellulare. Il MTX necessita di trasporto attivo (come il folato) e utilizza tre trasportatori: le cellule della LLA che sovraesprimono un trasportatore mostrano estrema sensibilità al farmaco. Una volta entrato nelle cellule il MTX viene poliglutamato e questo processo agisce come meccanismo di intrappolamento del farmaco, prolungandone la permanenza nella cellula. È stato il primo composto in grado di eradicare un tumore solido (coriocarcinoma). Ha anche azione immunosoppressiva e viene utilizzato, a bassi dosaggi in alcune malattie infiammatorie (psoriasi, artrite reumatoide); non viene metabolizzato, viene escreto per via renale e necessita di un continuo monitoraggio per le possibili conseguenze tossiche.

Nel periodo che va dal 1946 ai primi anni sessanta del novecento si sviluppa la monochemioterapia dapprima su basi prevalentemente empiriche e, successivamente, su basi più razionali: entrano nel bagaglio culturale dei medici e nella pratica clinica la definizione dei parametri di studio, la valutazione della risposta terapeutica, del dosaggio ottimale, della tossicità e si ottengono i primi significativi successi nella terapia delle leucemie e dei linfomi mentre si registrano scarsi risultati nel trattamento dei tumori



solidi. Vengono sintetizzati nuovi farmaci: il 5-fluorouracile nel 1957 ad opera di Martin Heidelberger (1888-1991) che troverà indicazione nei tumori intestinali, la Ciclofosfamida, derivata dalla mostarda azotata nel 1958, gli alcaloidi della vinca dal 1963, ad azione antimicrotubulinica.

Nel decennio successivo 60-70 notevole impulso riceve lo studio della cinetica cellulare, della farmacocinetica degli agenti chemioterapici della sinergia tra i vari composti e si fa strada l'idea dell'uso contemporaneo di più farmaci in combinazione dando origine alla polichemioterapia (9) con lo scopo di ottenere un sinergismo di azione, una riduzione della tossicità, una minore farmacoresistenza. Nascono nuove classi di farmaci: taxani, camptotecine, complesso del platino, antibiotici antitumorali, nuovi antifolati e nuovi alchilanti.

## **CHEMIOTERAPICI ANTINEOPLASTICI**

---

- **FARMACI CITOTOSSICI:**
  1. **Agenti alchilanti (Mostarde azotate, Nitrosuree, Busulfano, Cisplatino, Dacarbazina)**
  2. **Antibiotici citotossici**
  
- **FARMACI ANTIMETABOLITI**
- **FARMACI ANTIMITOTICI**
- **INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI**
- **INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI**
  
- **ANTICORPI MONOCLONALI**

TAB. 2

La polichemioterapia o di combinazione venne pensata in base al principio di blocco biochimico sequenziale: per poter ottenere un effetto additivo e sinergico e bloccare quindi reazioni biochimiche vitali bisognava utilizzare farmaci ad azione diretta e diversa. Condizione necessaria per ottenere l'effetto desiderato era l'azione antitumorale specifica del singolo composto e l'obiettivo non era più la palliazione dei sintomi ma la guarigione (10). Tra i primi a tentare questo approccio furono, al National Cancer Institute di Bethesda Vincent De Vita (1940-2012) e collaboratori (11) i quali misero a punto una combinazione nota come MOPP dalle iniziali di quattro farmaci (Mecloretamena, Vincristina, Procarbazina, Prednisone) ottenendo risultati terapeutici importanti con circa l'80% delle remissioni complete (assenza clinica e radiologica di malattia) nei pazienti con Malattia di Hodgkin fino a cinque anni. Successivamente nel 1975 G. Bonadonna (1934- 2015) e collaboratori proposero una nuova combinazione di farmaci nota con la sigla ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) (12) nella terapia del morbo di Hodgkin ottenendo risultati migliori in termini di guarigione e minore tossicità.



Gianni Bonadonna

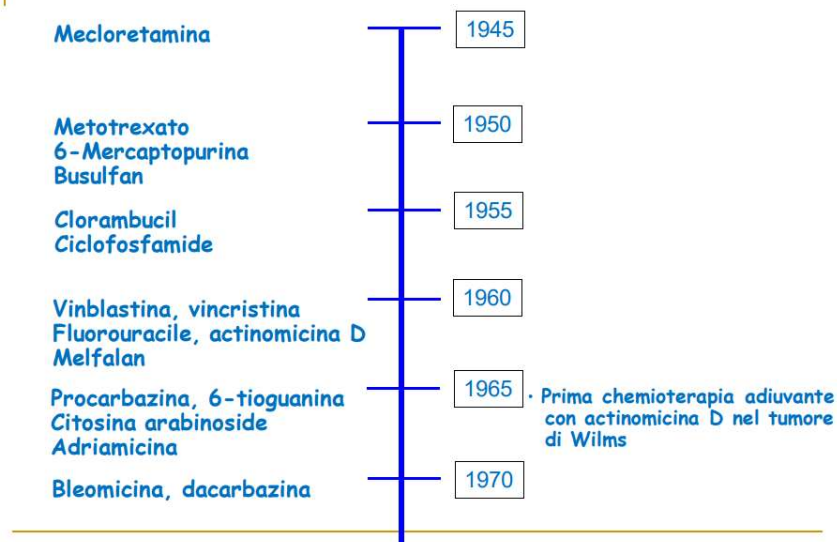


Vincent De Vita

## PADRI DELL'ONCOLOGIA MEDICA

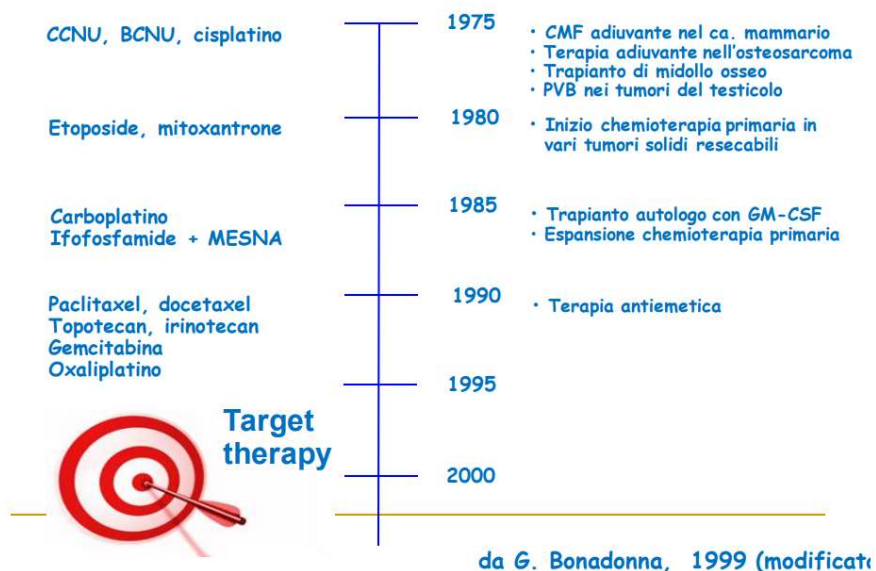
Questo risultato era stato consentito dalla scoperta nei laboratori Farmitalia della Adriblastina, antibiotico antracilino derivato da un ceppo di *Streptomyces* sp. Sempre in Italia e ad opera del gruppo di G. Bonadonna venne studiato e applicato in clinica una terapia di combinazione nel cancro della mammella in fase adiuvante o complementare: C M F (Ciclofosfamide, methotrexate, fluorouracile) che migliorerà la sopravvivenza libera da malattia somministrata dopo l'intervento chirurgico. (13-14).

### Storia della chemioterapia antineoplastica - 1



da G. Bonadonna, 1999 (modificata)

## Storia della chemioterapia antineoplastica - 2



TAB. 3 – 4

### Prospetti riassuntivi



TAB. 5

### LE "ONDATE" CHEMIOTERAPICHE

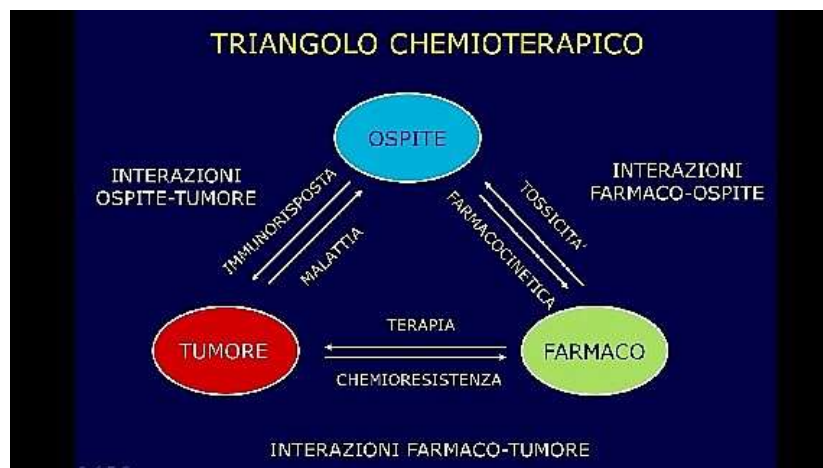
## CONCLUSIONI -

Da questi eventi ha preso inizio la storia della chemioterapia antiblastica che si è successivamente snodata nel corso dell'ultimo cinquantennio arricchendosi di nuove molecole, nuove combinazioni, nuove formulazioni, nuove modalità di somministrazione e diventando sempre più un'arma efficace e spesso risolutiva nella terapia delle malattie neoplastiche. All'inizio molecole sintetizzate ed utilizzate a scopi bellici si sono trasformate in sostanze farmacologiche utili a combattere "il male del secolo". Nel corso degli anni si sono studiate nuove vie e nuove strategie con l'obiettivo di personalizzare sempre la terapia del cancro (target therapy) mirando allo specifico bersaglio molecolare per correggere il difetto che ha innescato la trasformazione neoplastica nell'ambito di quella che ormai è nota come l'oncologia di precisione con l'auspicio e l'obiettivo di realizzare quello che il padre della chemioterapia Paul Ehrlich definiva, con una metafora bellica, il "magic bullet".

Da quel lontano 1942, allorché la chemioterapia venne somministrata, quasi di nascosto, sono stati fatti notevoli balzi in avanti:

- Sintesi di numerosi principi attivi anche grazie alla più approfondite conoscenze in tema di biologia dei tumori
- Passaggio dalla monosomministrazione al concetto di polichemioterapia
- Integrazione dei chemioterapici con altri farmaci di tipo ormonale, biologico, immunologico
- Riduzione e contenimento del danno da antiblastici con l'uso routinario di principi attivi di chemioprotezione
- Norme regolatorie della sperimentazione clinica sempre più rigorose a tutela dei malati

Negli ultimi decenni sono entrati nella pratica clinica nuove molecole di sintesi portando un importante contributo alla terapia e cambiando in alcuni casi la storia naturale del tumore: nuovi chemioterapici, anticorpi monoclonali, farmaci diretti contro specifici target molecolari considerati essenziali nel controllo della proliferazione cellulare, dell'angiogenesi, e dell'apoptosi che spesso sono anche corresponsabili della resistenza alle terapie standard; particolare attenzione meritano i monoclonali che agiscono sul sistema immunitario e rappresentano l'ultima frontiera nella terapia medica dei tumori.



TAB. 6

Quello che rimane invariato è l'interazione tra paziente, tumore e farmaco dal cui esito dipende il risultato della cura , il controllo della malattia e l'induzione di uno stato di benessere, interazione che si estrinseca e si espande in una triangolazione vera e propria a vari livelli di incontro:

- il paziente come persona nella sua unicità, il tumore nella sua morfologia, il farmaco nella sua formulazione
- l'assetto genico del paziente, il profilo biomolecolare del tumore, la composizione chimica del farmaco
- la risposta del paziente alla terapia, il comportamento del tumore, l'azione del farmaco sul paziente e sulla neoplasia
- La salvaguardia del paziente, la regressione del tumore, il successo del farmaco.

**Bibliografia -**

- 1) Shryok R.H., The development of modern Medicine, The University Of Wisconsin Press, Madison , Wisconsin., 1974
- 2) Adair F.E., Baag H.J., Ann. Surgery 1931, 93, 190
- 3) Hirsch J, An Anniversary for Cancer Chemotherapy, JAMA, 2006 ; 296: 1518-20
- 4) Veterans and Risk: The Health effect of mustard gas and lewisite. National Academy Press. Washington DC, 1993
- 5) Infield, G. B., Disaster at Bari, Robert Hale & Co, London, 1994, (Trad. it.: Disastro a Bari, Adda Ed. , 1997
- 6) Goodman LS, Gilman A. et al, Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methylbis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. JAMA, 1946; 251 (17): 2255-2261
- 7) Nabarro J D N, Nitrogen Mustard Therapy, BMJ, 1949 ; 2 (4628): 622-625
- 8) Farber S. et al., Temporary remission in acute leukemia in children prolonged by folic acid antagonist., N. Engl. J. Med. 238, 787-793, 1948
- 9) De Vita Jr VT, Chu E, A history of cancer chemotherapy, Cancer research, 2008, 68:8643.
- 10) Lopez M., Oncologia Medica Pratica, 3° ed. SEU, Roma, 2010
- 11) De Vita V. et al., Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Annals of Internal Medicine, 1970, 73 6: 881-895
- 12) Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al, Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer, 1975, 36 (1): 252-9
- 13) Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., et al, Combination chemotherapy and adjuvant treatment in operable breast cancer. The New England Journal Medicine, 1976; 294: 405-10
- 14) Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G., Valagussa P., Medicina Oncologica, VIII ed., 2007 Masson ed.,
- 15) Cosmacini G., Sironi V.A., Il male del secolo. Per una storia del cancro, 2002, Laterza, Bari
- 16) De Vita V.T, Hellman, Rosenberg's, Oncologia. Principi e pratica X ediz., 2017, Piccin ed.